TAMOXIFEN/HDMPA

RESUME DU PROTOCOLE (appliqué à St. Luc)

Comparaison du Tamoxifen et de la Médroxyprogestérone chez les patientes pré- ou postménauposées, sans envahissement ganglionnaire et sans métastases à distance.

Le Taxomifen sera prescrit pendant 5 ans à raison de 20 mg/j tandis que la Médroxyprogestérone sera prescrite pendant 9 mois à raison de 1g per os par jour.

OBJECTIFS

- Comparer l'activité dans le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire du traitement adjuvant Tamoxifen (TAM), à l'acétate de Médroxyprogestérone (HD MPA), évaluée par l'intervalle libre et la survie.
- Comparer la tolérance des 2 traitements.
- (Etude de nouveaux facteurs pronostic cancer du sein : Cathepsine D, % --- en phase S, oncogène Neu et sa protéine, EGFR)

DEFINITION DU STATUS POST-MENOPAUSAL

Est considérée comme ménopausée la patiente dont les dernières menstruations remontent à plus d'un an. Lorsque la patiente a subi une hystérectomie sans ovariectomie, elle est considérée comme ménopausée à l'âge de 50 ans ou plus. En outre, est considérée comme ménopausée une patiente ayant subi une ovariectomie bilatérale.

CRITERES D'INCLUSION

1. La patiente a moins de 70 ans
2. La tumeur est un cancer du sein histologiquement prouvé et opéré d'emblée.
3. La tumeur est du stade T1c, T2, T3 ou T4 opérable
4. La tumeur est histologiquement bien ou moyennement différenciée (SBRI ou II) en préménopause et également SBRIII en post-ménopausé.
5. Au moins 8 ganglions ont été examinés et aucun n'est envahi histologiquement.
6. Il y a absence de métastases selon le bilan complet préalable à la randomisation.
7. Le performance status est 0 ou 1.
8. Il y a accord de la patiente après information, selon les usages du Centre.

CRITERES D'EXCLUSION

1. La tumeur est du stade T1s, T1a, T1b.
2. La tumeur est du stade T4 non opérable.
3. La patiente est en pré-ménopause avec tumeur mal différenciée SBRIII.
4. La patiente présente une mastite carcinomateuse.
5. La patiente est enceinte.
6. La patiente présente des troubles hématologiques (neutrophiles < 2000/mm^3 ou globules blancs < 3500/mm^3 ou plaquettes sanguines < 200000/mm^3).
7. La patiente présente des troubles hépatiques (bilirubine directe > 1,2 mg/100ml).
8. La patiente présente des troubles rénaux (créatinine > 1,5 mg/100 ml).
9. La patiente a des antécédents de troubles thrombo-emboliques sévères ou cardiaques (insuffisance cardiaque, coronaire ou HTA non contrôlée).

20215679

Source: https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/rghm0000

FOLLOW-UP

Rythme :
- toutes les 12 semaines ---> 36 semaines
- à 2 ans
- tous les 6 mois -----> 3 ans
- annuellement --------> 10 ans

Type :
- Examen clinique
- Bio classique
- Autres examens bilan extension

Documenter et préciser la récidive

Indiquer Cause Mort

CRITERES D'INCLUSION

a. Patientes pré/péri ménopausées âgées de 50 ans ou moins
NB : si doute sur status préménopausé ----> dosage FSH

b. Patientes présentant des ganglions envahis stade II cancer du sein
- cancer du sein invasif prouvé histologiquement (T0, T1, T2)
- envahissement --- (N1)
- pas d'évidence de métastases à distance.

c. Pas de traitement systémique préalable pour le cancer du sein

d. Consentement informé des patientes

e. Certains centres dont UCL — Récepteurs oestrogènes + uniquement patientes R - non inclues

CRITERES D'EXCLUSION

a. Ovariectomie bilatérale préalable ou radiothérapie sur les ovaires.

b. Grossesse

c. Deuxième cancer infiltrant à l'exception cancer in situ du col ou cancer -------

d. Randomisation ± 6 semaines après traitement chirurgical.

e.
- 60 < 3000/mm^3
- plaquettes < 100.000/mm^3
- perturbation fonction hépatique
- fonction rénale inadéquate (créatinine sanguine > 1,5 valeurs normales)

f. R0 - (UCL)

2021515680

Source: https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/rghm0000

9. Absence de toxicité aiguë liée à des traitements antérieurs (chimio ou radiothérapie).

10. LVEF (fraction ejection ventricule gauche) dans les limites si la normale.

11. Consentement informé des patientes.

12. Compliance pour le follow-up.

Critères d'exclusion

1. Récurrence locale après mastectomie partielle.

2. Cancer du sein localisé avancé et inopérable (stade IIIB)

3. Lésions osseuses osteoblastiques comme seule évidence de la maladie.

4. Epanchement pleural et/ou ascite et/ou lymphangite carcinomateuse comme seules manifestations de la maladie.

5. Antécédents de chimiothérapie avec anthracyclines ou anthracenediones.

6. Antécédents de chimiothérapie pour cancer du sein récurrent ou métastatique.

7. Patientes nécessitant une radiothérapie concomitante à titre palliatif.

8. Utilisation des médicaments suivants : corticoïdes à l'exception du contrôle de l'oedème cérébral dû à des métas cérébrales ou pour prophylaxie antiémétique, lithium, chloramphenicol, AINS.

9. Antécédent infarctus du myocarde dans la dernière année ou décompensation cardiaque ou troubles du rythme sévères nécessitant un traitement permanent ou HTA incontrôlée; angor instable.

10. Anomalies suivantes décrites à l'E.C.G. : hypertorphie ventricule gauche (Sokolow > 40), bloc branche G complet, bloc branche D complet + hémibloc ant G ou post G, signes d'insuffisance coronarienne (--- décalage ST), haut risque d'arythmie incontrôlée (extrasystoles ventriculaires multifocales).

11. Autre cancer à l'exception cancer basocellulaire de la peau correctement traité ou canc in situ col utérin.

12. Processus infectieux actif.

13. Evidence clinique ou RX de métastases cérébrales.

14. Grossesse.

15. Pas de traitement concomitant.

CONDUITE DE L'ETUDE

Administration des produits

. Epirubicine et cyclophosphamide sont administrés en i.v. toutes les 2 semaines si les neutrophiles > 2000/mm^3 et les plaquettes > 100000/mm^3. Si ces valeurs ne sont pas atteintes, le traitement est reporté.

2021515681

Source: https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/rghm0000

. GM-CSF administré en sous cutané à la dose de 5 μg/kg du J1 au J11.
J1 : leucocytes doivent être < 10.000/mm^3
J12 : si neutrophiles < 2000/mm^3 : traitement par GM-CSF est continué mais dans tous les cas par > 1 semaine

Plan de Traitement

. Une cohorte de 6 patientes est étudiée à chaque niveau de dose.
. Il n'y a pas d'escalade de dose chez une même patiente; une diminution des doses est prévue en cas de myélosuppression ou de toxicité non hémato. sévère.
. Les cures sont administrées au jour prévu (---> neutros > 2000/mm^3 et plaquettes > 100000/mm^3. Si ces valeurs ne sont pas atteintes, la cure est postposée jsuqu'à ce qu'elles soient au niveau requis. L'escalade de dose est autorisée par la cohorte suivante.

si :

a. < 2 patientes/6 montrent les problèmes de toxicité suivants : stomatite grade 3, neutropénie sévère, neutropénie fébrile cardiotoxicité et/ou toute autre toxicité grade 4.

b. < 2 patientes/6 ont > 1 semaine de délai une récupération médullaire (d'au moins 1 des 2 premiers cycles de traitement). A ce moment atteinte MTD si au moins 5 patientes ont une récupération médullaire dans les 3 semaines, l'étude continue au niveau suivant la dose administrée toutes les 3 semaines.

20215156B2

Source: https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/rghm0000